

氏 名	川野 直也
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5759 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Association of Endothelial and Vascular Smooth Muscle Dysfunction with Cardiovascular Risk Factors, Vascular Complications, and Subclinical Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetic Patients (2 型糖尿病における血管内皮および平滑筋機能障害と動脈硬化危険因子、血管合併症、頸動脈硬化症の関連)
論文審査委員	主 査 稲葉 雅章 教授 副 査 三木 隆己 教授 副 査 西川 精宣 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

2 型糖尿病における内皮依存性の血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Dilation: FMD) に加え、内皮非依存性のニトログリセリン誘発性血管拡張反応 (Nitroglycerin-Mediated Dilation: NMD) を、糖尿病血管合併症との関連で横断的に比較検討する。

【対象】

2 型糖尿病患者 181 名 (年齢 64 ± 10 歳、罹病歴 12 ± 10 年)。

【方法】

FMD および NMD は UNEXEF18G にて国際ガイドラインに準じて測定、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) は、CKD 診療ガイドライン 2009 に基づいて分類した。

【結果】

(1) FMD は $6.4 \pm 3.9\%$ 、NMD は $13.4 \pm 6.6\%$ であった。(2) NMD は細小血管症 (+) 群で (-) 群に比し有意な低下 ($p=0.001$)、大血管症 (+) 群も (-) 群に比し有意な低下を認めた ($p=0.0009$)。FMD では細小血管症有無 ($p=0.724$)、大血管症有無 ($p=0.225$) でも差はなかった。(3) NMD は CKD stage の進行と共に有意に低下した ($p=0.005$ for trend)。CKD stage 4/5 は、stage 1、2 に比し有意な低下を認めた。FMD では低下はなかった ($p=0.071$ for trend)。(4) 重回帰分析で、NMD において年齢、ウエスト周囲径、収縮期血圧が、FMD において年齢、喫煙歴、収縮期血圧、HbA1c、総コレステロールが独立した寄与因子であった。

【要約】

NMD は、血管平滑筋と細胞外 matrix を含めた中膜の拡張反応を反映しており、長期的な高血糖や尿毒症性物質などの影響をより強く受けることで、血管合併症や CKD stage の動脈硬化性変化をより強く反映すると考えられる。

【結論】

2 型糖尿病において、NMD は FMD に比し細小血管症および大血管症とより強い関連を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

動脈硬化には、動脈壁肥厚と壁硬化の 2 つの側面がある。我々は、超音波法による総頸動脈の

形態的变化である内膜中膜複合体肥厚(Intima-Media Thickness: IMT) および血管弾性機能である stiffness parameter β はインスリン抵抗性と関連することや、2 型糖尿病では、IMT と stiffness parameter β の両者の定量評価は、冠動脈疾患合併との関連をより強く示すことを報告してきた。内皮依存性血管拡張反応(Flow-Mediated Dilatation: FMD)が動脈硬化の初期変化を示し、心血管イベントの独立した予知因子であることが報告されている。最近では、末梢動脈疾患や大動脈瘤などの動脈硬化進行例を対象とした研究において、内皮非依存性血管拡張反応(Nitroglycerin-Mediated Dilatation: NMD)がFMDに比べ心血管イベントとの関連がより強いことが報告されている。しかし、2 型糖尿病における NMD と血管合併症や慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)との関連およびNMDの臨床的意義については明らかではない。2 型糖尿病患者 181 名(男性 108 名、女性 73 名、年齢 64 ± 10 歳、罹病歴 12 ± 10 年)を対象に、上腕動脈 FMD および NMD と総頸動脈 IMT および stiffness parameter β を、糖尿病血管合併症である細小血管症および大血管症と CKD との関連で横断的に比較検討する。FMD および NMD は UNEXEF18G にて国際ガイドラインおよび血管不全研究会血管機能測定標準化委員会の推奨方法に準じて測定した。IMT および stiffness parameter β は echo-tracking system を搭載した超音波変位法にて測定した。CKD は、CKD 診療ガイドライン 2009 に基づいて分類した。血管合併症の評価として、細小血管症は、網膜症、腎症、神経障害、大血管症は、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患のいずれか一つ以上を認めるものを血管合併症有りとして分類した。(1) FMD は $6.4 \pm 3.9\%$ 、NMD は $13.4 \pm 6.6\%$ であった。(2) NMD は細小血管症(+)群で(-)群に比し有意な低下 ($p=0.001$)、大血管症(+)群も(-)群に比し有意な低下を認めた ($p=0.0009$)。FMD では細小血管症有無 ($p=0.724$)、大血管症有無 ($p=0.225$) でも差はなかった。(3) NMD は CKD stage の進行と共に有意に低下した ($p=0.005$ for trend)。CKD stage 4/5 は、stage 1、2 に比し有意な低下を認めた。FMD では低下はなかった ($p=0.071$ for trend)。(4) 重回帰分析で、NMD において年齢、ウエスト周囲径、収縮期血圧が、FMD において年齢、喫煙歴、収縮期血圧、HbA1c、総コレステロールが独立した寄与因子であった。FMD は血糖コントロール状態やコレステロールの代謝パラメーターと関連を示したことより、代謝状態を反映しうる動脈硬化パラメーターと考えられた。一方、NMD は、糖尿病血管合併症および CKD との関連を FMD よりも明らかに認めたことより、より長期的な糖尿病状態の影響を受けると考えられた。

以上から、本研究は、FMD と NMD は 2 型糖尿病における動脈硬化危険因子の寄与と血管障害の重症度の点から異なる指標であることを示した臨床的研究と位置づけられる。よって本研究は博士(医学)の学位を授与されるに値すると判定された。